

Fetal MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of renal development: preliminary experience in normal kidneys

Valutazione dello sviluppo dei reni fetali mediante risonanza magnetica fetale con sequenze pesate in diffusione (DWI) e relative mappe di ADC: studio preliminare su feti con reni normali

L. Manganaro • A. Francioso • S. Savelli • A. Tomei • F. Fierro • M. Di Maurizio • F. Coratella
A. Perrone • L. Ballesio • A. Giancotti • L. Porfiri • M. Marini

Istituto di Scienze Radiologiche-Policlinico Umberto I, Università degli Studi “Sapienza” Roma, Viale Regina Elena 324, 00161 Roma, Italy

Correspondence to: A. Francioso, Tel.: +39-320-6941961, Fax: +39-064-456695, e-mail: antonella.francioso@libero.it

Received: 31 January 2008 / Accepted: 6 October 2008 / Published online: 14 April 2009

© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose. The study aimed to investigate the correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and gestational age by applying diffusion-weighted imaging (DWI) in the study of normal fetal kidneys.

Materials and methods. We performed magnetic resonance (MR) imaging on 88 fetuses (gestational age range 17–40 weeks) after ultrasound had ruled out urinary system malformations. A multiplanar study of the urinary system was obtained by using conventional T2-weighted sequences and echoplanar imaging (EPI). DW sequences with ADC maps were subsequently acquired, and kidney ADC values were correlated with gestational age by dividing the fetuses into six groups according to age.

Results. We found a correlation between ADC values and gestational age. The ADC values, ranging from 0.99 to $1.62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [mean 1.22; 95% confidence interval (CI) 1.19–1.25, standard deviation (SD) 0.147], showed a tendency to decrease with increasing gestational age. The relationship between ADC values and gestational age was expressed by a linear regression equation: $\text{ADC} (\text{mm}^2/\text{s}) = 1.69 - 0.0169 (\text{GA})$ ($R^2 = 37.7\%$, $R^2 \text{ ADJ} = 37.0\%$, $p < 0.005$, Pearson correlation = -0.614).

Conclusions. DWI with ADC mapping provides functional information on fetal renal parenchyma development and may thus become a useful tool in the management of pregnancy and treatment of the newborn child.

Riassunto

Obiettivo. Applicare le sequenze pesate in diffusione (DWI) nello studio dei reni fetali, per valutare l'esistenza di una correlazione fra coefficiente di diffusione apparente (ADC) ed età gestazionale nei feti sani.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato con esame RM 88 feti (età gestazionale 17–40 settimane), già valutati con esame ecografico che escludeva malformazioni del tratto urinario. L'apparato urinario fetale è stato studiato con sequenze T2 pesate ultraveloci; successivamente sono state acquisite sui reni fetali sequenze DWI (con calcolo automatico delle mappe di ADC) ed i valori di ADC messi in relazione con l'età gestazionale, suddividendo i feti in sei gruppi in base all'età gestazionale. La normale funzionalità renale è stata confermata dopo la nascita attraverso dati clinico-laboratoristici ed ecografia renale.

Risultati. Abbiamo riscontrato che i valori di ADC, compresi fra 0,99 e $1,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (media 1,22; 95% CI 1,19–1,25; deviazione standard 0,147) tendono a decrescere con l'aumentare delle settimane di gestazione. La migliore correlazione è stata espressa dall'equazione di regressione lineare: $\text{ADC} (\text{mm}^2/\text{s}) = 1,69 - 0,0169 (\text{GA})$ ($R^2 = 37,7\%$, $R^2 \text{ ADJ} = 37,0\%$, $p < 0,005$, correlazione di Pearson = $-0,614$).

Conclusioni. Le sequenze DWI ed le mappe di ADC, fornendo informazioni funzionali sullo sviluppo del parenchima renale fetale, risultano di grande utilità soprattutto nella gestione della gravidanza e nel management post-natale.

Keywords Fetus · MRI · Kidney · Diffusion · ADC

Parole chiave Feto · Risonanza magnetica · Rene · Diffusione · ADC

Introduction

Prenatal ultrasound is the imaging modality of choice in the study of fetal anatomy, although its accuracy may be limited by pathological fetal conditions such as anhydramnios, oligohydramnios and complex malformations as well as maternal conditions such as obesity [1–7]. Magnetic resonance (MR) imaging provides a detailed morphological study of the fetal renal system anatomy as well as allowing assessment of possible urinary tract disorders, which may be isolated or associated with abnormalities of other organs or systems, especially of the gastrointestinal tract or lungs [8–10].

Prior to the introduction of ultrafast sequences [11, 12], the use of diffusion-weighted imaging (DWI), which is extremely sensitive to motion, was confined to neuroradiology [13]. With the advent of ultrafast imaging, however, the applications for DWI have been greatly expanded [14, 15]. In recent years, researchers have suggested the possibility of using DWI sequences with calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC) of water in the human kidney for the study of renal function in adults [16, 17].

The aim of our study was to apply DWI sequences to the study of the fetal kidney in order to verify the existence of a correlation between ADC maps and gestational age in normal fetuses, as such additional functional information would be useful in the event of suspected urinary system abnormalities.

Materials and methods

Patients

Between June 2005 and April 2008, 85 pregnant women with 88 fetuses (gestational age 17–40 weeks, mean 28 weeks; maternal age 18–44 years, mean 29 years) were consecutively evaluated with MR imaging. Patients had previously undergone obstetric ultrasound examination performed with Aloka Prosound SSD-5500 equipment by one of three gynaecologists with >10 years' experience at the Department of Gynaecology and Obstetrics of our teaching hospital.

The clinical indications for the MR study were diverse, but in no case was there a suspicion of urinary tract malformations. In particular, the fetal organs with suspected malformations to be confirmed by MR imaging were the

Introduzione

L'ultrasonografia pre-natale rappresenta l'imaging di prima scelta nello studio dell'anatomia fetale, ma la sua accuratezza può essere limitata da condizioni patologiche fetali, quali anidramnios, oligoidramnios, sindromi malformative complesse e condizioni di pertinenza materna, come l'obesità [1–7]. La RM consente un dettagliato studio morfologico dell'anatomia fetale, con riguardo al tratto urinario, ma anche una valutazione delle eventuali patologie del tratto urinario stesso che possono presentarsi in forma isolata o associate ad anomalie di altri organi o apparati, soprattutto del tratto gastrointestinale e dei polmoni [8–10].

Prima del perfezionamento delle sequenze ultraveloci [11, 12], le sequenze pesate in diffusione, che sono estremamente sensibili al movimento, venivano utilizzate esclusivamente in neuroradiologia [13]; con l'avvento dell'imaging ultrafast invece, la loro applicazione è stata di molto ampliata [14, 15]. Negli ultimi anni alcuni autori hanno prospettato la possibilità di utilizzare le sequenze RM pesate in diffusione (DWI) nello studio della funzionalità renale dell'adulto, calcolando il coefficiente di diffusione apparente dell'acqua (ADC) nel rene umano [16, 17].

Il nostro scopo è quello di applicare le sequenze DWI allo studio del rene fetale, per valutare l'esistenza di una correlazione fra coefficiente di diffusione apparente (mappe di ADC) ed età gestazionale nei feti sani; tale dato rappresenta infatti un'ulteriore informazione, di tipo funzionale, utile soprattutto nel sospetto di patologia del tratto urinario.

Materiali e metodi

Pazienti

Da giugno 2005 ad aprile 2008, abbiamo valutato in successione, mediante esame RM, 85 donne in gravidanza, con 88 feti (età gestazionale 17–40 settimane di amenorrea, media 28 settimane; età materna range 18–44 anni, media 29 anni). Le pazienti erano già state sottoposte ad esame ecografico ostetrico eseguito con apparecchio Aloka Prosound SSD-5500, da uno di tre ginecologi con esperienza decennale, del dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia del nostro Policlinico.

Le indicazioni cliniche per le quali le donne si sottoponevano ad esame RM erano molteplici, ma in nessun caso vi era il sospetto di malformazioni del tratto urinario. In particolare gli organi sui quali pendeva il sospetto di malformazioni, da confermare con RM, erano: encefalo, cuore, distretto toraco-addominale per la presenza di ernie intestinali transdiaframmatiche, oppure vi era evidenza clinica di infezione materna da CMV o, ancora, esisteva il dato anamnestico di precedenti

brain, the heart and the thoracoabdominal regions due to the presence transdiaphragm intestinal herniations. Other indications included clinical evidence of maternal cytomegalovirus (CMV) infection or a history of previous pathological pregnancies (spina bifida, genetic syndrome). Patients were divided into six groups according to gestational age at the time of the MR examination. In particular, the following groups were defined:

- Group A: 8 fetuses of 17–20 weeks
- Group B: 19 fetuses of 21–24 weeks
- Group C: 21 fetuses of 25–28 weeks
- Group D: 20 fetuses of 29–32 weeks
- Group E: 17 fetuses of 33–36 weeks
- Group F: 3 fetuses of 37–40 weeks

Informed consent was obtained from the all patients prior to the examination, and the study was approved by the hospital's ethics committee.

MR imaging

MR imaging was performed using a superconducting 1.5-Tesla magnet (Siemens Magnetom Avanto) with a phased-array coil placed over the mother's pelvis. Patients were examined in the supine position, and no sedation was given to either the mothers or the fetuses. For fetus localisation, we first obtained multiplanar scanograms. Then, during the examination, each sequence served as a scanogram for the following sequence. The multiplanar study of the urinary system was acquired by using the following:

- T2-weighted half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequences (TR 1,900, TE 111, FOV 350×300 mm, matrix 256×256, slice thickness 4 mm, acquisition time 20 s) in the fetal axial, coronal and sagittal planes
- T2-weighted thick-slab (cholangiographic) sequences (TR 1,900, TE 111, FOV 350×300 mm, matrix 256×256, slice thickness 4 mm, acquisition time 14 s) with maximum intensity projection (MIP) reconstructions, obtained in the fetal coronal plane
- T1-weighted gradient-echo fast low-angle shot (FLASH) two-dimensional sequences (TR/TE=362/4.8, flip angle 70°, FOV 350×300 mm, matrix 256×192, slice thickness 4 mm, acquisition time 20 s) were also acquired in the axial and coronal plane to rule out haemorrhage.

Axial or coronal single-shot echoplanar DWI sequences of the renal kidneys were subsequently acquired in all cases (TR 8,000, TE 90, TI 185 ms, FOV 420×300 mm, matrix 192×192, slice thickness 5 mm, total acquisition time 90 s) with diffusion gradients applied along the three orthogonal directions (x, y, z). Three b-factor values were applied for each plane (0, 200 and 700 s/mm²); the number of images acquired with the DWI sequences was 168, that is, the sum of the images acquired with the three b factors applied in the three directions. ADC maps were automatically

gravidezze patologiche (spina bifida, sindrome genetica). Le pazienti sono state suddivise in 6 gruppi in rapporto all'età gestazionale al momento dell'esame RM. In particolare si sono definiti i seguenti gruppi:

- gruppo A: 8 feti fra la 17° e la 20° settimana;
- gruppo B: 19 feti fra la 21° e la 24° settimana;
- gruppo C: 21 feti fra la 25° e la 28° settimana;
- gruppo D: 20 feti fra la 29° e la 32° settimana;
- gruppo E: 17 feti fra la 33° e la 36° settimana;
- gruppo F: 3 feti fra la 37° e la 40° settimana.

Ogni esame è stato effettuato previo consenso scritto delle donne; il nostro studio è stato approvato da una commissione etica di studi clinici del nostro ospedale.

Risonanza magnetica

L'esame RM è stato condotto con magnete superconduttore da 1,5 Tesla (Siemens Magnetom Avanto), utilizzando una bobina Phased Array, posizionata sulla pelvi materna. Le pazienti sono state esaminate in posizione supina e non è stata effettuata alcuna sedazione, né sulle donne né sul feto. Per la localizzazione del feto sono state ottenute in primo luogo immagini di scanogramma multiplanare, poi, durante l'esame, ciascuna sequenza è servita come scanogramma per la successiva. Lo studio multiplanare del sistema urinario è stato ottenuto utilizzando:

- sequenze half-fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) T2 pesate (TR 1900, TE 111, FOV 350×300 mm, matrice 256×256, spessore di strato 4 mm, tempo di acquisizione 20 s), eseguite sui piani assiale, coronale e sagittale fetali;
- sequenze thick slab (colangiografiche) T2 pesate (TR 1900, TE 111, FOV 350×300 mm, matrice 256×256, spessore di strato 4 mm, tempo di acquisizione 14 s), con successive ricostruzioni MIP, eseguite sul piano coronale fetale;
- sequenze FLASH (fast low angle shot) 2D gradient-echo T1 pesate (TR/TE=362/4.8, flip angle 70°, FOV 350×300 mm, matrice 256×192, spessore di strato 4 mm, tempo di acquisizione 20 s) sui piani assiale o coronale, per escludere la presenza di eventuali emorragie.

Successivamente, in tutti i casi, sono state acquisite sui piani assiale o coronale dei reni fetali sequenze in diffusione single-shot echo-planare (TR 8000, TE 90, TI 185 ms, FOV 420×300 mm, matrice 192×192, spessore 5 mm, tempo di acquisizione totale 90 s) con gradienti di diffusione applicati sui tre assi ortogonali (x, y, z). Sono stati applicati tre b-factor per piano (0, 200 e 700 s/mm²); il numero di immagini acquisite con le sequenze pesate in DWI è in totale di 168, risultando tale cifra dalla somma delle immagini ottenute con i tre valori del b-factor applicati sui tre assi. Le mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC) sono state automaticamente calcolate utilizzando un software standard; il numero di immagini ottenute in ogni mappa è di 24. Il tempo di acquisizione totale dell'esame RM fetale è stato mediamente di 20 minuti (16–45 min); il tempo di elaborazione totale è stato di circa 7 minuti (4–12 min). Lo

generated with standard software, and 24 images were acquired for each map. Total acquisition time for the fetal MR study was 20 min on average (16–45 min). Postprocessing time was approximately 7 min (4–12 min). The kidneys were thus studied with acquisitions in the coronal, axial and sagittal planes.

To determine the ADC values, we selected images not marred by motion artefacts. In four cases, the DWI sequences were affected by motion artefacts and were thus repeated to obtain optimal images for ADC calculation. In one case, not considered in the present study, we were unable to obtain images suitable for ADC mapping. The MR images were interpreted by two radiologists with 7 years' experience in MR and ultrasound of the female pelvis and in fetal imaging. Evaluation of fetal kidney ADC was obtained by placing a region of interest (ROI) over the renal parenchyma on all of the slices containing renal tissue and then averaging the results. (Figs. 1c–6c). The ADC value was correlated with gestational age, and scatterplots were generated for both the separate groups and for the overall study population. The ADC values and gestational age were studied by calculating the regression equation, the R^2 and adjusted (ADJ) R^2 correlation, and the Pearson correlation. Statistical data were processed with standard software (Microsoft Excel 2000 and MINITAB® Release 14.1 statistical software). Normal renal function was confirmed after birth by means of

studio dei reni è stato effettuato dunque con acquisizione sui tre piani coronale, assiale e sagittale.

Per la misurazione dei valori di ADC sono state selezionate le immagini non alterate da artefatti da movimento; in 4 casi le sequenze pesate in diffusione risultavano alterate per artefatti da movimento in corso di acquisizione e sono state ripetute per la seconda volta al fine di ottenere immagini ottimali per il calcolo del valore di ADC; in un solo caso, non preso in considerazione nel nostro studio, non siamo riusciti ad ottenere immagini utili per calcolare il valore di ADC. Le immagini RM ottenute sono state interpretate da due radiologi con esperienza pluriennale nello studio RM ed ecografico della pelvi femminile e nell'imaging fetale. L'intera valutazione ADC del rene fetale è stata ottenuta disegnando una regione di interesse (ROI) che ricopriva il parenchima renale in tutte le sezioni nelle quali il tessuto renale fosse presente e calcolando poi una media dei risultati (Figg. 1c–6c). Il valore di ADC è stato posto in correlazione con l'età gestazionale ed è stato calcolato lo scatterplot sia per i singoli gruppi sia per l'intero numero dei feti esaminati. I valori ADC e l'età gestazionale sono stati studiati calcolando l'equazione di regressione, la correlazione R^2 , l' R^2 ADJ e la correlazione di Pearson. I dati statistici sono stati elaborati utilizzando un software standard (Microsoft Excel 2000 e MINITAB® Release 14.1 software statistico). Il dato della normale funzionalità renale è stato confermato dopo la nascita attraverso esami clinico-laboratoristici (valore di creatininemia e con ecografia renale.

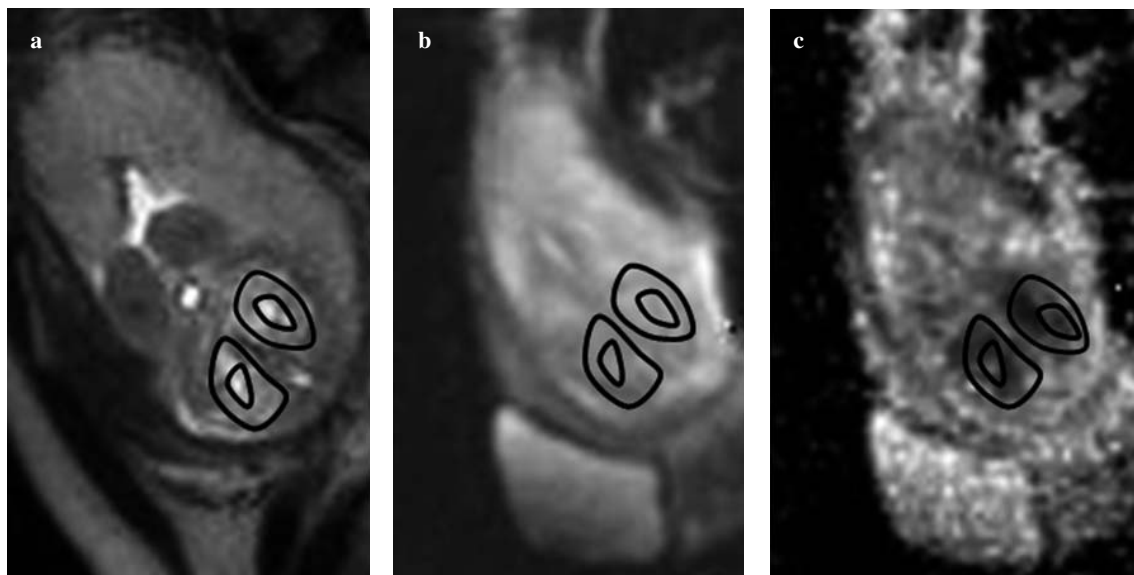


Fig. 1a-c Fetus of 20 weeks' gestation (Group A). Coronal T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b) and corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) map (c), with regions of interest covering the entire area of the renal parenchyma. Mean ADC was $1.56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 1a-c Feto alla 20^a settimana di gestazione (gruppo A). La figura mostra acquisizioni coronali sui reni fetali, sui quali sono state posizionate le ROI: immagine T2 pesata anatomica (a), immagine pesata in diffusione (b) e relativa mappa di ADC (c). Il valore medio di ADC del parenchima renale in questo caso era di $1,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

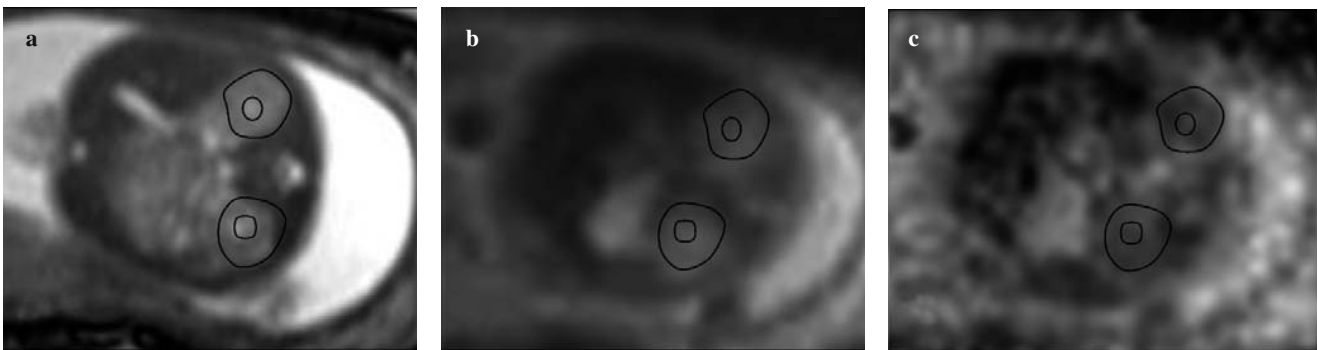


Fig. 2a-c Fetus of 23 weeks' gestation (Group B). Axial T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b), and corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) map (c). Mean ADC was $1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 2a-c Feto alla 23^o settimana di gestazione (gruppo B). Sono riportate immagini assiali dei reni fetali pesate in T2 (a), in DWI (b) e la relativa mappa di ADC (c). Il valore medio di ADC riscontrato sul parenchima renale corrispondeva a $1,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

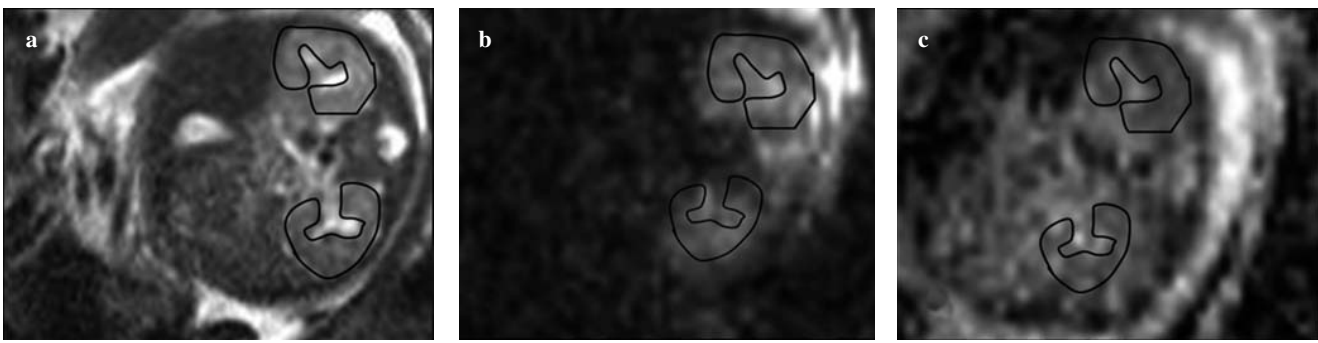


Fig. 3a-c Fetus of 27 weeks' gestation (Group C). Axial T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b) and corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) map (c). Mean ADC was $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 3a-c Feto di 27 settimane di età gestazionale (gruppo C). Immagini assiali T2 pesata (a), DWI (b) e mappa di ADC (c); il valore medio di ADC renale era di $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

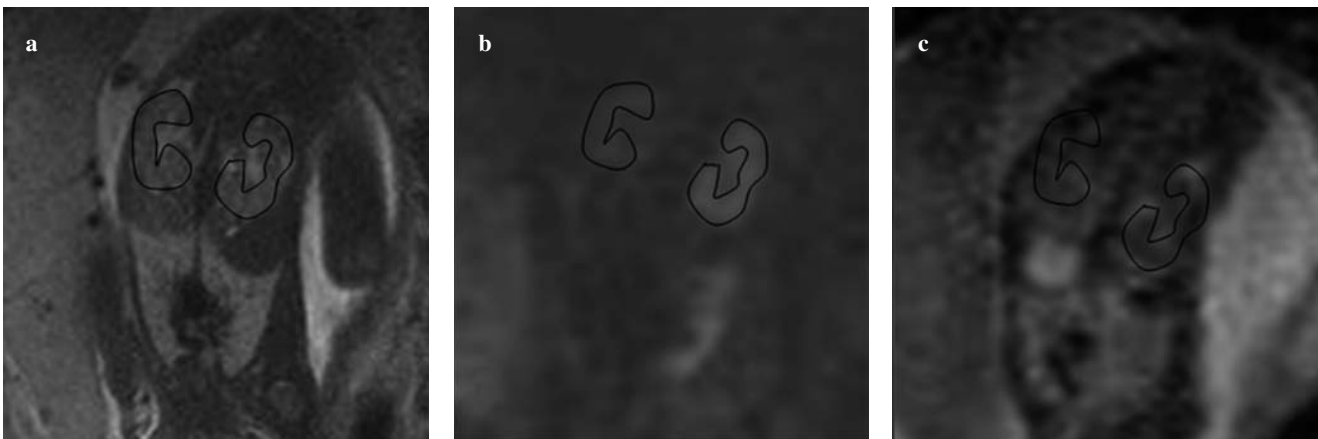


Fig. 4a-c Fetus of 29 weeks' gestation (Group D). Coronal T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (c). Mean ADC was $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 4a-c Feto di 29 settimane (gruppo D). Immagini coronali pesate in T2 (a), DWI (b) e mappa di ADC (c); valore medio di ADC renale $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

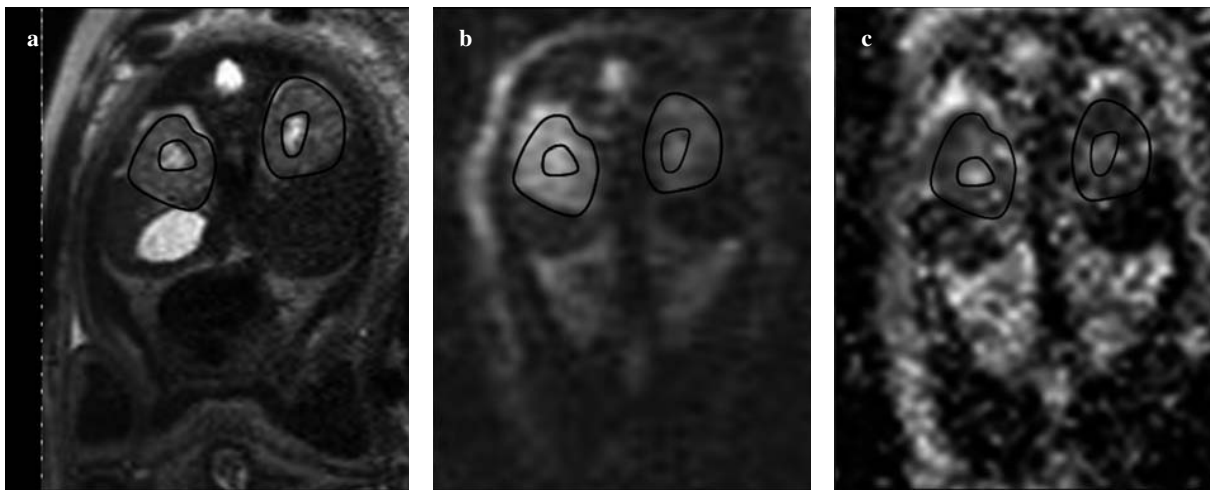


Fig. 5a-c Fetus of 34 weeks' gestation (Group E). Coronal T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (c). Mean ADC was $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 5a-c Feto alla 34[°] settimana di gestazione (gruppo E). Immagine T2 pesata (a), DWI (b) e mappa di ADC (c) sul piano coronale. Il valore medio di ADC dei reni fetali era di $1,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

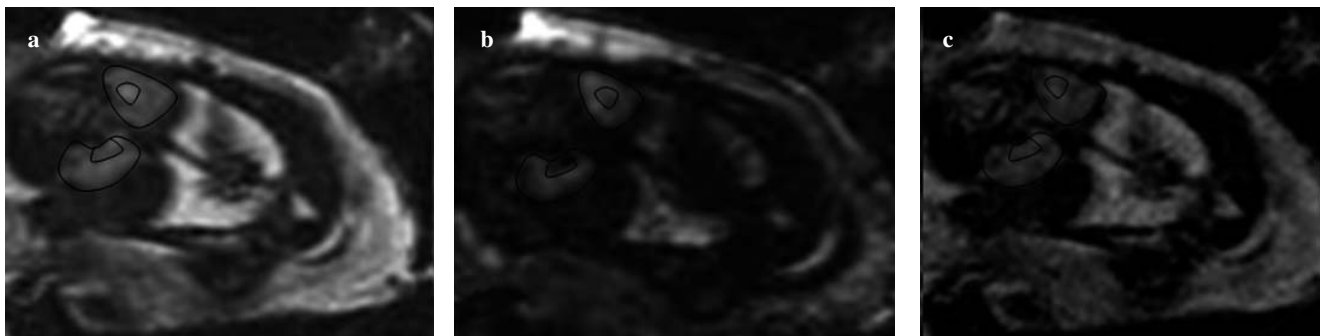


Fig. 6a-c Fetus of 40 weeks' gestation (Group F). Coronal T2-weighted image (a), diffusion-weighted image (b) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (c). Mean ADC was $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 6a-c Feto alla 40[°] settimana di gestazione (gruppo F). Scansione coronale: immagine T2 pesata (a), DWI (b) e mappa di ADC (c). Il valore medio di ADC dei reni era di $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

clinical and laboratory investigations (serum creatinine) and renal ultrasound.

Results

MR study of the fetal kidney revealed signal hyperintensity on DWI and hypointensity on the ADC maps (Figs. 1–6). ADC values observed in the different groups (Table 1) were as follows:

- Group A (8 fetuses): $1.39 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
- Group B (19 fetuses): $1.31 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
- Group C (21 fetuses): $1.21 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
- Group D (20 fetuses): $1.17 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
- Group E (17 fetuses): $1.13 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
- Group F (3 fetuses): $1.02 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

The scatterplot for the mean renal ADC value vs. gesta-

Risultati

Lo studio RM del rene fetale ha mostrato un segnale iperintenso nelle DWI ed un segnale ipointenso sulle mappe ADC (Fig. 1–6). Quanto ai valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC) osservati nei differenti gruppi (Tabella 1), si sono riscontrati i seguenti valori medi:

- gruppo A (8 feti): $1,39 \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;
- gruppo B (19 feti): $1,31 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;
- gruppo C (21 feti): $1,21 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;
- gruppo D (20 feti): $1,17 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;
- gruppo E (17 feti): $1,13 \pm 0,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;
- gruppo F (3 feti): $1,02 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Lo scatterplot del valore medio di ADC renale vs età gestazionale ha mostrato che in questi feti il valore medio ADC tende a decrescere con l'avanzare delle settimane di gestazione ed è quindi più alto nelle prime ($1,62 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) che nelle ultime settimane ($0,99 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$),

Table 1 Mean apparent diffusion coefficient (ADC), standard deviation (SD), 95% confidence interval (CI) and number of the investigated cases according to gestational age

Gestational week	Mean ADC (mm ² /s)	SD (mm ² /s)	95% CI lower limit (mm ² /s)	95% CI upper limit (mm ² /s)	Investigated cases
17–20	1.39	0.16	1.26	1.53	8
21–24	1.31	0.18	1.23	1.40	19
25–28	1.21	0.10	1.17	1.26	21
29–32	1.17	0.09	1.13	1.21	20
33–36	1.13	0.06	1.09	1.16	17
37–40	1.02	0.03	0.94	1.10	3

Tabella 1 Valore medio di ADC, deviazione standard, intervallo di confidenza dei casi esaminati, in rapporto alle settimane di gestazione

Settimane di gestazione	Valore medio di ADC (mm ² /s)	Deviazione standard (mm ² /s)	Intervallo di confidenza 95% limite inferiore (mm ² /s)	Intervallo di confidenza 95% limite superiore (mm ² /s)	Casi esaminati
17–20	1,39	0,16	1,26	1,53	8
21–24	1,31	0,18	1,23	1,40	19
25–28	1,21	0,10	1,17	1,26	21
29–32	1,17	0,09	1,13	1,21	20
33–36	1,13	0,06	1,09	1,16	17
37–40	1,02	0,03	0,94	1,10	3

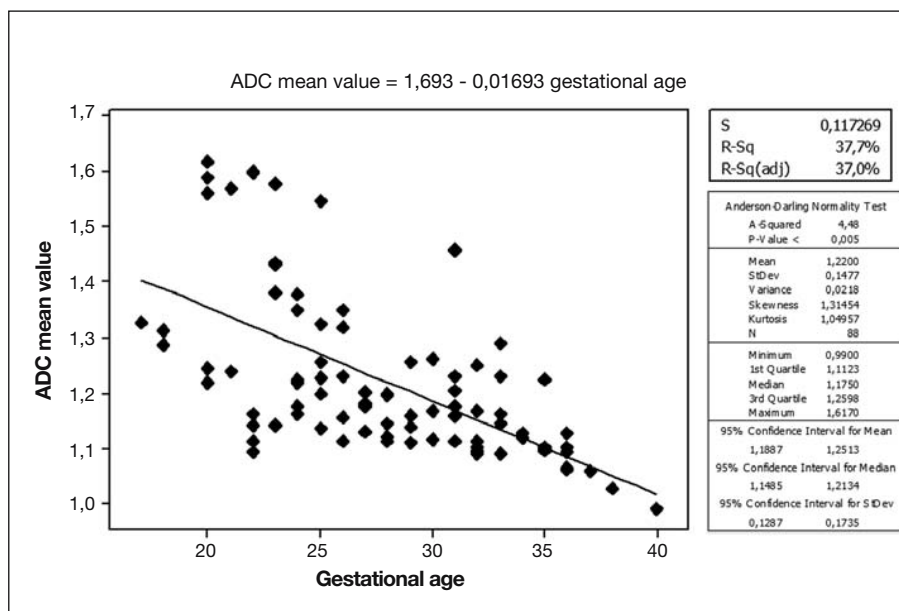
**Fig. 7** Scatterplot illustrating the relationship between mean apparent diffusion coefficient values of renal parenchyma and gestational age.

Fig. 7 Lo scatterplot dimostra la relazione fra valore medio di ADC del parenchima renale ed età gestazionale.

tional age showed that in these fetuses, the mean ADC value tends to decrease with increasing gestational age and is therefore higher in the first weeks ($1.62 \pm 0.05 \times 10^{-3}$ mm²/s) than in the last weeks ($0.99 \pm 0.08 \times 10^{-3}$ mm²/s) of gestation. The mean ADC value is $1.22 \pm 0.147 \times 10^{-3}$ mm²/s (Fig. 7). The best result was expressed with the regression equation: $ADC \text{ (mm}^2\text{/s)} = 1.69 - 0.0169 \text{ (GA)}$ ($R^2 = 37.7\%$, $ADJ R^2 = 37.0\%$, $p < 0.005$, Pearson correlation = -0.614).

It should be noted that that the most significant correlation between mean ADC and gestational age was found in

con un valore medio di ADC di $1,22 \pm 0,147 \times 10^{-3}$ mm²/s (Fig. 7). Il miglior risultato è stato espresso dall'equazione di regressione:

$ADC \text{ (mm}^2\text{/s)} = 1,69 - 0,0169 \text{ (EG)}$ ($R^2 = 37,7\%$, $R^2 \text{ ADJ} = 37,0\%$, $p < 0,005$, correlazione di Pearson = $-0,614$).

Inoltre bisogna precisare che la correlazione più significativa fra valore medio di ADC ed età gestazionale è stata riscontrata nei gruppi B, C, D ed E ($p < 0,005$); nel gruppo A non si è evidenziata correlazione ADC/età gestazionale ($p = 0,321$), ma questo nel nostro studio può dipendere dal numero inferiore di feto esaminati in tale epoca gestazionale.

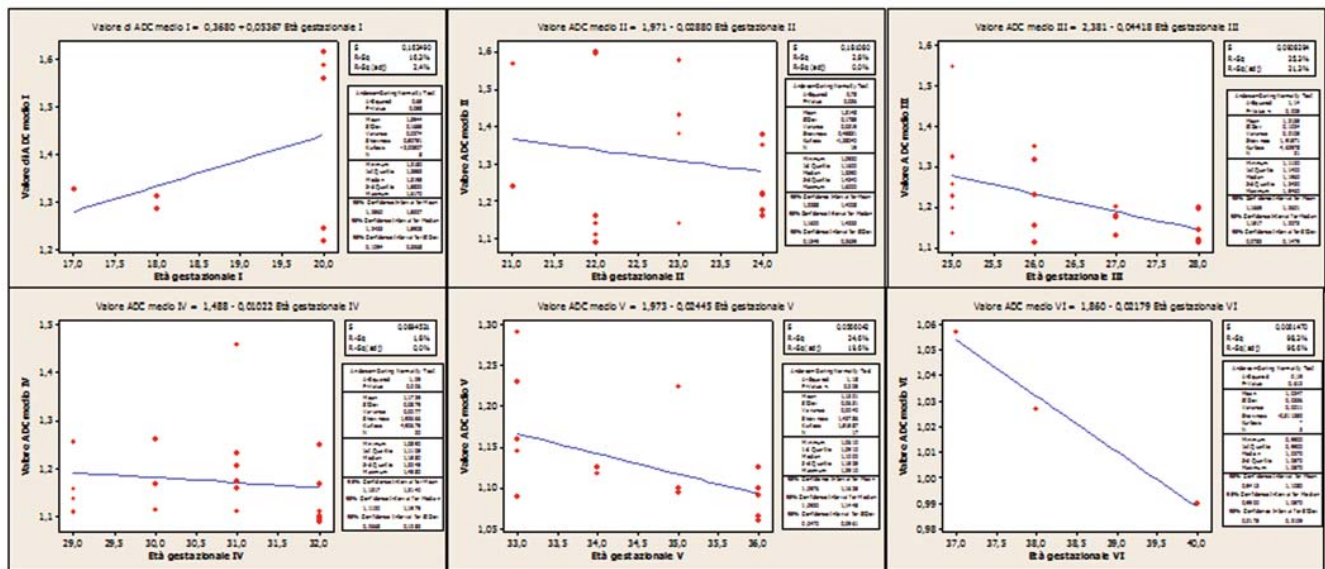


Fig. 8 Scatterplots of mean apparent diffusion coefficient values of renal parenchyma vs. gestational age in the six groups.

Fig. 8 Scatterplot del valore medio di ADC del parenchima renale vs età gestazionale nei 6 gruppi suddivisi per settimane di gestazione.

groups B, C, D and E ($p < 0.005$). In group A, no correlation between ADC and gestational age was identified ($p = 0.321$), but this finding may well depend on the small number of fetuses in this group. With regard to group F (37–40 weeks), the mean ADC values, considered individually, reflect the decreasing trend, but in consideration of the small number of fetuses in the group, this finding lacks statistical significance [8].

Discussion

MR imaging is considered the only reliable method for evaluating molecular diffusion in vivo by means of the measurement of Brownian motion of water molecules in tissue. The ADC values of renal parenchyma are dependent on both Brownian motion of water and other factors, such as perfusion in the capillary network and tubular flow.

The literature contains several references to ADC values in the adult kidney [16–19]. DWI and ADC determinations can also be performed in fetuses by using DW echoplanar sequences [20–22], and they can be used for the study of the urinary system [23, 24].

Clearly, fetal studies entail more difficulties than post-natal studies owing to possible artefacts due to maternal or fetal movement, aorta pulsations, lower signal-to-noise ratio and reduced spatial resolution [24]. Baker et al. [25] have been investigating the issue of the safety of fetal DWI since 2004. In a 3-year follow-up of fetuses studied with MR imaging with echoplanar sequences, they found no abnormality (including hearing deficit) arising as a result of

Per quanto riguarda il gruppo F (37–40 settimane) i valori medi di ADC riscontrati, considerati singolarmente sono in accordo all'andamento decrescente, ma dato il numero esiguo di feti esaminati non hanno un valore statisticamente significativo [8].

Discussione

La RM è considerata la sola metodica valida per calcolare la diffusione molecolare in vivo attraverso la misura del movimento browniano delle molecole d'acqua in un tessuto. I valori di ADC del parenchima renale, sono condizionati sia dal suddetto movimento browniano dell'acqua, ma anche da altri fattori, quali la perfusione nella rete capillare e il flusso tubulare.

Nella letteratura ci sono diversi riferimenti ai valori ADC del rene adulto [16–19]. Le immagini pesate in diffusione e le determinazioni dei valori di ADC sono realizzabili anche nei feti, utilizzando sequenze ecoplanari pesate in diffusione [20–22] e possono essere sfruttate per lo studio del tratto urinario [23, 24].

Certamente lo studio fetale comporta maggiori difficoltà rispetto a quello post-natale, per i possibili artefatti da movimento materni e fetali, per la pulsatilità dell'aorta e per il più basso rapporto segnale-rumore e la minore risoluzione spaziale [24]. Sin dal 1994 Baker et al. [25] si sono focalizzati sul problema di sicurezza della DWI pre-natale, attraverso un follow-up triennale dei feti studiati in RM con sequenze echo planari e non si è dimostrata nessuna anomalia verificatasi successivamente all'esposizione intrauterina alle radiofrequenze, incluso un danno acustico. Recentemente Chaumoitre et al. [26] hanno notato che le

intrauterine exposure to radiofrequencies. Recently, Chauvoit et al. [26] noted that DWI sequences have considerably (approximately six times) lower specific absorption rates (SAR) when compared with the T2 sequences used in fetal studies and may therefore be considered harmless for the fetus. In 2005, Gubhaju and Black [27] proposed a functional estimate of fetal renal parenchyma on the basis of the morphological information provided by T2-weighted sequences. They noted the existence of a positive linear correlation between fetal renal diameters and gestational age and suggested that this information may be useful not only for monitoring normal renal development but also for predicting possible renal function – renal size being correlated with the number of nephrons. Quantification of the mean ADC value, in relation to gestational age, is a truly functional parameter that can help define normal renal function.

In agreement with the recent literature [23, 24], in our series of fetuses without urinary system abnormalities, we observed a change in ADC values in relation to gestational age and, in particular, the tendency of ADC to decrease with increasing gestational age. This has been related to the development of the renal parenchyma (increase in the number and size of nephrons, the functional unit of the kidney) and hence to other contributing age-related factors, such as blood flow, tubular flow, water content or cell density [24]. In fact, the ADC of the normal renal parenchyma measured in the fetal period is lower than that reported by studies conducted in the postnatal period [17, 18], just as renal blood flow and glomerular filtration rate in fetuses and adults differ strongly and increase after birth (e.g. renal blood flow amounts to 2%–4% of cardiac output during fetal life as against 20% in adult life [28]).

We must acknowledge some limitations to our study. In particular, we examined a small number of fetuses and intentionally excluded those with suspected urinary tract abnormalities. In addition, it is worth noting that DWI sequences and related ADC values have the sole aim of providing an indication of the correct development and normal functioning of the fetal kidney. In the event of abnormal findings, DWI with ADC is unable to guide the diagnosis with regard to the nature of the kidney disease. This is, instead, achieved with ultrafast T2 sequences, which definitely have better spatial and contrast resolution and consequently excellent anatomical definition [29]. However, the anatomical information offered by T2-weighted sequences is complemented by the functional information provided by DWI, which allows identification of residual renal parenchyma [30] and assessment of whether its development, in relation to the ADC values, reflects that expected for the fetus's gestational age.

sequenze pesate in diffusione presentano un tasso di assorbimento specifico (SAR: specific absorption rates) molto più basso (circa sei volte inferiore) se comparato alle sequenze T2 pesate utilizzate nello studio fetale e dunque queste possono essere considerate innocue per i feti. Nel 2005, Gubhaju e Black [27] hanno proposto una stima di tipo funzionale del parenchima renale fetale in base al dato morfologico emergente dalle sequenze T2 pesate. Costoro infatti hanno notato l'esistenza di una correlazione positiva di tipo lineare fra diametri renali fetali ed età gestazionale ipotizzando che tale dato sia utile non solo per monitorare il normale sviluppo renale, ma anche per prevedere la possibile funzionalità renale, essendo le dimensioni dei reni correlate al numero di nefroni. La misura quantitativa del valore medio di ADC, riferito a ciascuna età gestazionale, rappresenta un reale parametro funzionale utile a definire la normale funzionalità dei reni.

In accordo con la recente letteratura [23, 24], nella nostra serie di feti, tutti senza anomalie del tratto urinario, abbiamo notato l'esistenza di una variazione dei valori di ADC con l'età gestazionale, in particolare è emersa la tendenza di questi a decrescere con l'avanzare delle settimane di gestazione: ciò è stato posto in relazione allo sviluppo parenchimale renale (aumento del numero e delle dimensioni dei nefroni che rappresentano l'unità funzionale del rene), e quindi a fattori concorrenti anch'essi variabili con l'età gestazionale, quali il flusso ematico, il flusso tubulare, il contenuto d'acqua o la densità cellulare [24]. Infatti il valore di ADC del parenchima renale normale misurato nel periodo fetale è inferiore rispetto a quello riportato negli studi effettuati in epoca post-natale [17, 18] così come il flusso ematico renale e la percentuale di filtrazione glomerulare dei feti e degli adulti sono molto diversi ed aumentano dopo la nascita (per esempio, il flusso ematico renale ammonta al 2%–4 % della gittata cardiaca durante la vita fetale mentre rappresenta il 20% della gittata cardiaca nella vita adulta [28]).

Indubbiamente il nostro studio presenta dei limiti: abbiamo infatti esaminato ancora un numero esiguo di feti e abbiamo volontariamente escluso dalla casistica i feti con sospette anomalie del tratto urinario. Inoltre va ricordato che le sequenze pesate in DWI e i relativi valori di ADC hanno il solo scopo di orientare circa il corretto sviluppo e dunque il normale funzionamento dei reni fetali, ma nell'eventualità di un dato anomalo non consentirebbero di orientare la diagnosi di natura della nefropatia, che è invece affidata alle sequenze T2 pesate ultraveloci, le quali sono sicuramente caratterizzate da una migliore risoluzione spaziale e di contrasto e dunque da un'eccellente definizione anatomica [29]. Accanto al dato anatomico delle sequenze T2 pesate tuttavia le DWI forniscono il dato funzionale consentendo innanzitutto di identificare la presenza di parenchima renale residuo [30] e di valutare se il suo sviluppo, in rapporto ai valori di ADC, è in accordo con i valori attesi per l'età gestazionale.

Conclusions

Although our study is preliminary and further research on larger populations is needed, we believe that DWI sequences should be considered a useful adjunct to conventional T2-weighted ultrafast imaging in the study of the fetal kidneys. It provides functional information regarding the correct development of the renal parenchyma and could therefore be helpful in the management of pregnancy and treatment of the newborn child.

Conclusioni

In conclusione, anche se questi sono solamente risultati preliminari e sono necessari studi più ampi, noi riteniamo che le immagini pesate in diffusione debbano essere considerate addizionali alle convenzionali immagini ultraveloci T2 pesate nello studio dei reni fetali perché forniscono informazioni funzionali circa il corretto sviluppo del parenchima renale e potrebbero pertanto essere utili soprattutto nella gestione della gravidanza e nel management post-natale dei feti.

Conflict of interest statement The authors declare that they have no conflict of interest to the publication of this article.

References/Bibliografia

- Prayer D, Brugger PC, Prayer L (2004) Fetal MRI: techniques and protocols. *Pediatr Radiol* 34:685–693
- Hill BJ, Joe BN, Quayyum A et al (2005) Supplemental value of MRI in fetal abdominal disease detected on prenatal sonography: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 184:993–998
- Shellock FG, Kanal E (1991) Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. *SMRI safety committee. J Magn Reson Imaging* 1:97–101
- Cassart M, Massez A, Metens T et al (2004) Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 182:689–695
- Martin C, Darnell A, Duran C et al (2004) Magnetic resonance imaging of the intrauterine fetal genitourinary tract: normal anatomy and pathology. *Abdom Imaging* 29:286–302
- Caire JT, Ramus RM, Magee KP et al (2003) MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 181:1381–1385
- Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P (2000) Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:65–71
- Prayer D (2006) Fetal MR. *Eur J Radiol* 57:171
- Prayer D, Brugger PC (2004) Fetal MRI. *Medica Mundi* 48:25–30
- Brugger PC, Stuhr F, Lindner C, Prayer D (2006) Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 57:172–181
- Brugger PC, Prayer D (2006) Fetal abdominal magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 57:278–293
- Thoeny HC, De Keyser F, Oyen RH, Peeters RR (2005) Diffusion-weighted MR imaging of the kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 235:911–917
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000) Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217:331–345
- Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM et al (2006) Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med* 111:392–419
- Manenti G, Squillaci E, Di Roma M et al (2006) In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. *Radiol Med* 111:1124–1133
- Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V et al (2007) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med* 112:1201–1210
- Müller MF, Prasad PV, Bimmler D et al (1994) Functional imaging of the kidney by means of measurement of apparent diffusion coefficient. *Radiology* 193:711–715
- Cova M, Squillaci E, Stacul F et al (2004) Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol* 77:851–857
- Manenti G, Di Roma M, Mancino S et al (2008) Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T. *Radiol Med* 113:199–213
- Righini A, Bianchini E, Parazzini C et al (2003) Apparent diffusion coefficient determination in normal fetal brain: a prenatal MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:799–804
- Garel C (2006) New advances in fetal MR neuroimaging. *Pediatr Radiology* 36:621–625
- Blaicher W, Prayer D, Mittermayer C et al (2005) The clinical impact of magnetic resonance imaging in fetus with central nervous system anomalies on ultrasound scan. *Ultrasound Med* 26:29–35
- Hörmann M, Brugger PC, Balassy C et al (2006) Fetal MRI of the urinary system. *Eur J Radiol* 57:303–311
- Witzani L, Brugger PC, Hörmann M et al (2006) Normal renal development investigated with fetal MRI. *Eur J Radiol* 57:294–302
- Baker PN, Johnson IR, Harvey PR et al (1994) Three-year follow up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 170:32–33
- Chaumoitre K, Colavolpe N, Shojai R et al (2007) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient (ADC) determination in normal and pathological fetal kidneys. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:22–31

27. Gubhaju L, Black MJ (2005) The baboon as a good model for studies of human kidney development. *Pediatr Res* 58:505–509
28. Jones RA, Grattan-Smith JD (2003) Age dependence of the renal apparent diffusion coefficient in children. *Pediatr Radiol* 33:850–854
29. Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A et al (2007) MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of normal and abnormal fetal kidneys: preliminary experience. *Prenat Diagn* 27:1104–1111
30. Sgro M, Shah V, Barozzino T et al (2005) False diagnosis of renal agenesis on fetal MRI. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:197–200